

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. L. Demling

Wirkung von Sekretin bei subkutaner und intravenöser Gabe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Friedrich Hagenmüller
aus Frankfurt

1972 # 374



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548611_0048

Aus der Medizinischen Klinik
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. L. Demling

Wirkung von Sekretin bei subkutaner und intravenöser Gabe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Friedrich Hagenmüller
aus Frankfurt

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. G. Koch

Referent: Professor Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juli 1972

INHALT

Einleitung	1
Material und Methoden	2
Ergebnisse	7
Diskussion	15
Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	20

EINLEITUNG

Die Wirkung von intravenös appliziertem Sekretin auf die tierische (9,22) und auf die menschliche (1,12,18,24) Magensekretion ist vielfach untersucht worden. Seit Bayliss und Starling (3) wissen wir, daß die exokrine Pankreasfunktion durch Sekretin stimuliert wird.

1964 warf Demling (4) die Frage auf, ob das Ulcusleiden die Folge einer verminderten duodenalen Pufferung der Magensäure sei. Untersuchungen von Wormsley und Grossman (8) unterstützten diese Theorie, die seither vielfach diskutiert worden ist (2,5,6,17,20,21) und die Rolle von Sekretin als Therapeutikum für das peptische Ulcus duodeni ins Gespräch gebracht hat (5).

Soll Sekretin zur Heilung des Ulcus duodeni beitragen, so benötigt es eine langdauernde Wirkung. Sekretin besitzt jedoch bei der üblichen intravenösen Applikation eine Wirkungsdauer von nur etwa 120 min sowohl auf die Pankreas- wie auf die Magensekretion. Der Herstellung eines Depot-Präparates, analog dem Insulin, stellen sich Schwierigkeiten entgegen. Wir gingen daher der Frage nach, ob durch subkutane Applikation die Wirkung von Sekretin verlängert werden kann und ob quantitative Unterschiede der Sekretin-Wirkung auf Magen- und Pankreassekretion zwischen den beiden Applikationsformen erzielt werden.

MATERIAL UND METHODEN

Je zwei Untersuchungen von 3 weiblichen und 13 männlichen Probanden wurden ausgewertet (s. Tab.1). Störungen der Magensekretion oder Pankreasfunktion lagen bei keiner der Versuchspersonen vor.

Tab. 1 Altersverteilung der Probanden

	weibl. n=3	männl. n=13
Alter (Jahre) Bereich	23-48	21-29
Mittelwerte	35	23

Die Probanden erschienen zweimal nach 10-stündigem Fasten zu je einer Untersuchung. Einmal wurde ihnen Sekretin subkutan, einmal intravenös injiziert. Zur getrennten Magen- und Duodenalsaftgewinnung wurden eine Magensonde (Rüsch, Weiblingen, innerer Durchmesser 3 mm, 8 Löcher) und eine Duodenalsonde (Camus, Frankreich, innerer Durchmesser 2 mm, 8 Löcher), deren Endabschnitt auf eine Strecke von 10 cm mit Perforationen versehen war, verwandt. Die Lage der Sonden wurde röntgenologisch kontrolliert.

Das Nüchternsekret der liegenden Probanden wurde abgesaugt und verworfen. Jeder Proband behielt die Lage bei, in der das meiste Sekret gewonnen werden konnte. Jeder Proband wurde während der ganzen Versuchsdauer wiederholt um seine Longitudinal-Achse gedreht,

um Sekretverluste und -übertritte zwischen Magen und Duodenum nach Möglichkeit zu verhindern.

Stimulation der Magensäure-Produktion:

Um den Einfluß von Sekretin auf die HCl-Produktion des Magens erkennbar zu machen, sollte ein steady state der Säure-Sekretion erreicht werden. Dies geschah nach dem Absaugen des Nüchternsekretes durch die Anlage einer intravenösen Infusion mit Pentagastrin (Gastrodiagnost[®], Merck). Über die gesamte Versuchsdauer von $3\frac{1}{2}$ h wurde $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht-h Penta-gastrin mittels einer automatischen Pumpe (Perfusor Braun, Melsungen) infundiert.

Absaugen: Das Absaugen der Sekrete geschah kontinuierlich manuell:

Unter ständiger Farb- und pH-Kontrolle der Sekrete wurden Portionen von 15 min-Intervallen gesammelt. Die beiden Portionen der ersten halben Stunde (Pentagastrin-Stimulation, kein Sekretin-Einfluß) wurden mit A und B signiert, die folgenden (nach Sekretingabe) mit den Ziffern 1 - 12.

Verstopfung der Sonden wurde verhindert durch intermittierende Instillation von Luft.

Die Versuchspersonen wurden aufgefordert, allen Speichel auszuspuken.

Sekretingabe: 30 min nach Anlegen der Pentagastrin-Infusion wurde der Versuchsperson reines, natürliches Sekretin (Jorpes, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden) injiziert. Bei einem der beiden Versuche

wurde subkutan, beim anderen intravenös injiziert. Jedesmal wurden 3E/kg Körpergewicht gespritzt, und zwar aufgelöst in physiologischer NaCl-Lösung. Sowohl Konturek (13) als auch Petersen (19) zufolge ruft diese Dosis bei intravenöser Gabe eine maximale Stimulation der Pankreas-Sekretion hervor. Auch Isenberg und Grossman verwendeten am Menschen 3E/kg KG für ihren Vergleich zwischen subkutanem und intravenösem Sekretin (10), während die meisten Autoren für ihre Versuche die von Lagerlöf als Standardwert für den Sekretintest gewählte Dosis von 1 E/kg KG (15,16) übernahmen.

Die Konzentration von Sekretin betrug bei unseren Versuchen bei der subkutanen Gabe 150 E/ml, bei der intravenösen Gabe 7,5 E/ml.

Untersuchung der Saft-Portionen: Das Volumen jeder Sekret-Portion aus Magen und Duodenum wurde auf 1 ml genau abgelesen. Die pH-Werte wurden mit einer Glaselektrode ermittelt. Die Säurekonzentration der Magensaft-Fractionen wurde durch Titration mit $\frac{n}{10}$ - NaOH bestimmt. Die Bikarbonatkonzentrationen der Duodenalsekrete wurden durch einen Auto-Analyzer (Technicon[®], Recorder) errechnet.

Statistische Methoden: Bei beiden Versuchsserien (subkutan und intravenös) wurden für jede Sekret-Fraktion folgende Berechnungen angestellt: Mittelwerte, Standardabweichungen und Vertrauensgrenzen für Volumina (ml) der Magensäfte, HCl-Konzentrationen (mval/l), HCl-Produktionen (mval/15 min), Volumina (ml) der Duo-

denalsäfte, HCO_3 -Konzentrationen (mval/l), HCO_3 -Produktionen (mval/15 min) (s. Tabelle 2 und 3).

Weiterhin wurde berechnet, ob und inwieweit sich die HCl-Produktionen bei subkutaner Gabe von denen bei intravenöser Gabe unterscheiden, und zwar für verschiedene Zeitphasen des Versuchs. Die entsprechende Frage wurde auch in Bezug auf die HCO_3 -Produktion gestellt. Die Berechnungen wurden für folgende Zeitphasen durchgeführt:

1. h nach Sekretgabe (I), 2. h nach Sekretgabe (II), 3. h nach Sekretgabe (III) sowie für die Phasen (I + II) und (I + II + III) = Gesamtproduktion nach Sekretgabe.

Als Rechenmethode wurde der t-Test (Paarvergleich) gewählt, nachdem vorher mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnow-Tests festgestellt wurde, daß die zu vergleichenden Stichproben aus normalverteilten Grundgesamtheiten stammen.

Eine dritte Berechnung sollte folgende Frage beantworten: Gehen etwaige Änderungen der HCl-Produktion unter Sekretin-Einfluß zurück auf eine Änderung des HCl-Volumens oder der HCl-Konzentration oder aber auf eine Änderung beider Faktoren? Die Änderung welches der beiden Faktoren überwiegt und ist somit mehr für die Änderung der HCl-Produktion verantwortlich? Die entsprechende Frage wurde auch in Bezug auf die HCO_3 -Produktion gestellt. Für subkutan und intravenös appliziertes Sekretin wurden die Berechnungen getrennt durchgeführt.

Folgendes Verfahren wurde angewandt:

Die HCl-Produktion der Portion B wurde verglichen mit dem Wert derjenigen Produktion/15 min, der durch den

Sekretin-Einfluß am meisten von jenem (ohne Sekretin-Einfluß) abwich, das bedeutet einen Vergleich der Portion B mit der Portion der maximal gehemmten HCl-Produktion. Aus den Volumina und Konzentrationen dieser beiden Portionen wurden zwei Quotienten gebildet:

$$a = \frac{V_B}{V_S} \quad \text{und} \quad b = \frac{K_B}{K_S} .$$

V_B, K_B = Volumen, Konzentration der Portion B.

V_S, K_S = Volumen, Konzentration der Portion mit

maximal gehemmter Produktion. Bringt man diese beiden Quotienten zueinander ins Verhältnis, d.h. bildet man $\frac{a}{b}$, so wird das Verhältnis bei Überwiegen der Volumenabnahme größer als 1, bei Überwiegen der Konzentrationsabnahme kleiner als 1 sein. Das Entsprechende gilt für die HCO_3 -Produktion, und zwar in umgekehrter Weise, wenn es sich statt um eine Abnahme der Produktion um eine Zunahme handelt. Für die Bildung der Mittelwerte der Quotienten wurde das geometrische Mittel benutzt, da eine geometrische Verteilung angenommen werden mußte. Es war noch zu prüfen, ob die Differenz der Quotienten von 1 durch den Zufall erklärbar ist. Dies erfolgte mit Hilfe des t-Tests. Hierzu mußte die geometrische Verteilung durch Logarithmieren in eine Normalverteilung umgewandelt werden.

ERGEBNISSE

Ausgewertet wurden 16 Doppelversuche. Weitere 6 Einzelversuche waren vorzeitig abgebrochen oder nicht ausgewertet worden wegen offensichtlich verfälschter Werte, z.B. bei wiederholtem Reflux von Duodenalsaft in den Magen oder bei Ansäuerung des Duodenalsaftes über längere Zeit. Durch Lageveränderung der Sonden bei starkem Würgen der Probanden ließen sich diese Störungen erklären.

Die HCl-Produktion der Fraktion B lag in 30 der 32 Fälle höher als bei Fraktion A. Vielleicht hatten sich in der Periode A Saft-Depots gebildet und die Stimulation durch Pentagastrin erreichte erst allmählich ihr maximales Niveau (25). Daher wurde Fraktion B als repräsentativ für die Pentagastrin-stimulierte Phase ohne Sekretin-Einfluß betrachtet, und als Ausgangswerte wurden jeweils die Mittelwerte der Fraktion B aller Fälle (sk und iv) benutzt.

Magen-Sekretion: (s.Fig. 1, Tab.2, Tab.3)

Die Sekretinwirkung auf die HCl-Produktion war bei subkutaner Gabe dieselbe wie bei intravenöser. Intravenös appliziertes Sekretin senkte die Produktion maximal nach 45 min auf 54 %, subkutan appliziertes auf 59 % nach 105 min. Beide Werte erreichten im Verlauf der dritten Stunde wieder ihre Ausgangsgrößen. Der Unterschied liegt also lediglich in einer zeitlichen Verschiebung der maximalen Sekretinwirkung um 1 h. Wenn man die Hemmung der Magensäureproduktion als "minimale Säureproduktion pro

Stunde" (Min A0) ausdrückt, so ergeben sich für die subkutane Gabe von Sekretin 12,72 mval und für die intravenöse Applikation 11,18 mval. Beim Vergleich der HCl-Produktionen für die verschiedenen Zeitphasen des Versuchs ergab sich folgendes:

In der Phase I gilt:

$\text{HCl-Produktion}_{iv} < \text{HCl-Produktion}_{sk}$ (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,005$).

Für Phase II gilt:

$\text{HCl-Produktion}_{sk} < \text{HCl-Produktion}_{iv}$ (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$).

In Phase III besteht kein signifikanter Unterschied, ebensowenig wie für die Phasen (I + II) und (I + II + III). Ähnlich wie die Produktion verhält sich die Volumenkurve. Das Magensaftvolumen erreicht bei intravenös gegebenem Sekretin seinen tiefsten Wert 30 min nach Injektion mit 64 % des Pentagastrin-stimulierten Wertes, auf dem subkutanen Weg nach 105 min mit 63 %. Auch hier werden im Verlauf der dritten Stunde die Ausgangswerte ungefähr wieder erreicht.

Weniger eindeutige Verhältnisse finden sich beim Konzentrationsverlauf. Das subkutan injizierte Sekretin zeigt hier keinen wesentlichen Einfluß, während das intravenöse die HCl-Konzentration in der ersten Stunde auf 79 % senkt, in der zweiten Stunde dagegen auf 120 % ansteigen läßt.

Demnach ergibt sich, daß sowohl bei intravenös als auch bei subkutan gegebenem Sekretin hauptsächlich die Volumenabnahme die Hemmung der HCl-Produktion verursacht. Dies konnte signifikant allerdings nur bei subkutaner Gabe festgestellt werden (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,005$), für intravenös injiziertes Sekretin war $p > 0,20$.

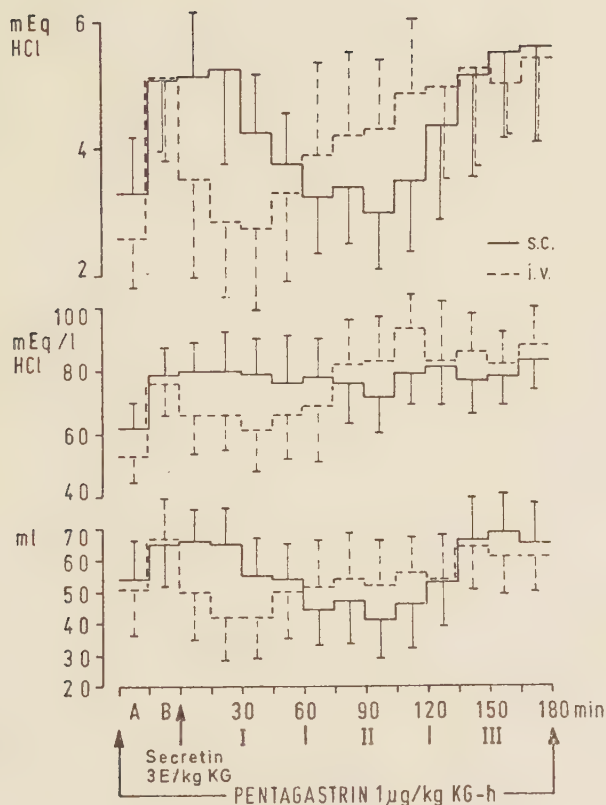


Fig. 1

Durch Pentagastrin stimulierte Magensäuresekretion. Nach subkutaner Sekretinegabe tritt die Hemmung der Salzsäureproduktion (mEq) und des Magensaftvolumens (ml) 60 Minuten später ein als nach intravenöser Injektion. Bemerkenswert ist, daß die Säurekonzentration (mEq/l) nach subkutaner Verabreichung unbeeinflusst bleibt, während nach intravenöser Injektion ein initiales Abfallen gefolgt wird von einem Anstieg bis über den Anfangswert.

Duodenal-Sekretion: (s.Fig. 2, Tab.2, Tab.3)

Ein ganz eindeutiges Bild ergab sich bei der Auswertung der Duodenal-Säfte. Alle drei betrachteten Größen reagierten in gleicher Weise auf das Sekretin und zwar mit auffallend gleich starker Heftigkeit bei subkutaner und intravenöser Gabe. Die maximale Wirkung des subkutan applizierten Sekretins trat jeweils 30 min später ein. Als Ausgangswerte wurden wieder die Mittelwerte der Fraktion B aller Fälle benutzt.

Die HCO_3 -Produktion ist bei intravenösem Sekretin nach 15 min maximal gesteigert, und zwar auf das 16-fache des Ausgangswertes. Die maximale Wirkung des subkutan gegebenen Sekretins lag 30 min später nur unwesentlich höher. Die maximale HCO_3 -Produktion pro Stunde (PBO) betrug bei subkutaner Gabe von Sekretin 17,24 mval und bei intravenöser Applikation 17,84 mval. In Hinblick auf die Zeitphasenbetrachtung ergaben sich ähnliche Signifikanzen wie bei der Magensäure-Sekretion.

In der Phase I gilt:

HCO_3 -Produktion_{iv} > HCO_3 -Produktion_{sk} (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$).

In der Phase II gilt:

HCO_3 -Produktion_{sk} > HCO_3 -Produktion_{iv} (Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,005$).

Für die Phase III sowie die Phasen (I + II) und (I + II + III) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die HCO_3 -Konzentration wurde auf beiden Sekretin-Wegen um das 4-fache gesteigert und zwar nach 60 (iv) bzw. 90 (sk) min. Nach 45 (iv) bzw. 75 (sk) min erreichten die Volumen-Werte ihre Gipfel, die das 4,6-fache bei intravenöser, das 4,5-fache bei subkutaner Applikation erreichten.

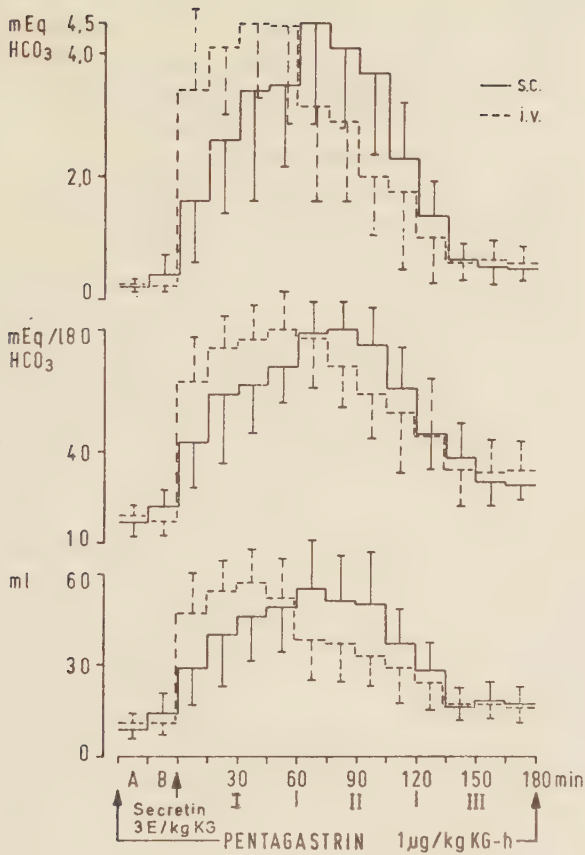


Fig. 2

Pankreassekretion unter Pentagastrineinfluß.
Dieselbe Versuchsanordnung wie bei Fig. 1. Man sieht, daß auch die Pankreassekretion unter Pentagastrineinfluß leicht ansteigt. Sekretin stimuliert stark die Bikarbonatproduktion (mEq) und die Bikarbonatkonzentration (mEq/l) sowie das Volumen (ml) des Pankreassekretes. Nach subkutaner Sekretininjektion tritt die Wirkung später ein als bei intravenöser Gabe. Die Wirkungsmaxima liegen um etwa 30 Minuten auseinander.

Alle drei betrachteten Größen erreichten in den letzten 45 min der dritten Stunde nahezu ihre Ausgangswerte.

Ebenso wie bei der Magensäure überwog sowohl bei subkutan als auch bei intravenös gegebenem Sekretin die Volumenänderung als Ursache für die Änderung der HCO_3 -Produktion, jedoch nicht so deutlich, daß sich eine Signifikanz ergeben hätte ($p > 0,20$ für subkutanes, $p > 0,40$ für intravenöses Sekretin).

Tabelle 2: Magen- und Pankreassekretion nach intravenöser
Sekretingabe beim mit Pentagastrin stimulierten Menschen

Durchschnittsergebnisse einer Versuchsreihe an sechzehn Probanden.
Versuchsordnung und verwendete Materialien siehe Seite 3 ff.

Zeitablauf Anlage der Pentagastrin Infusion	M a g e n s a f t			D u o d e n a l s a f t		
	Vol. in ml	HCl-Konz. in mval/l	HCl-Prod.in mval/15 min	Vol. in ml	HCO ₃ -Konz. in mval/l	HCO ₃ -Prod.in mval/15 min
nach 15 min	50,6	53,4	2,59	10,7	19,3	0,20
nach 30 min	66,8	76,4	5,11	10,6	17,4	0,18
SEKRETIN- INJEKTION						
nach 45 min	49,8	65,8	3,53	47,3	63,2	3,39
nach 60 min	42,0	65,9	2,84	54,1	73,9	4,10
nach 75 min	42,3	61,5	2,75	57,3	76,7	4,47
nach 90 min	49,6	66,4	3,31	52,1	79,8	4,45
nach 105 min	51,5	68,9	3,92	38,1	76,8	3,15
nach 120 min	54,2	82,0	4,22	37,0	67,8	2,88
nach 135 min	51,8	82,7	4,31	33,0	58,7	2,03
nach 150 min	55,9	92,9	4,84	29,4	52,9	1,75
nach 165 min	53,1	81,8	4,94	23,8	46,3	1,04
nach 180 min	63,8	86,1	5,27	17,3	33,7	0,61
nach 195 min	61,1	82,2	5,02	16,6	33,3	0,63
nach 210 min	61,3	88,4	5,41	15,8	33,9	0,59
I ⁺)	183,7		12,43	210,8		16,41
II ⁺)	213,4		17,29	137,5		9,81
I+II ⁺)	397,1		29,72	348,3		26,22
III ⁺)	239,3		20,64	73,5		2,87
gesamt ⁺)	636,4		50,36	421,8		29,09

⁺) I=Gesamtergebnis der ersten Stunde nach Sekretingabe
 II=Gesamtergebnis der zweiten Stunde nach Sekretingabe
 I+II=Gesamtergebnis der ersten und zweiten Stunde nach Sekretingabe
 III=Gesamtergebnis der dritten Stunde nach Sekretingabe
 gesamt=Summe aus I+II+III

Tabelle 3: Magen- und Pankreassekretion nach subkutaner
Sekretingabe beim mit Pentagastrin stimulierten Menschen

Durchschnittsergebnisse einer Versuchsreihe an sechzehn Probanden.
Versuchsanordnung und verwendete Materialien siehe Seite 3 ff.

Zeitablauf	M a g e n s a f t			D u o d e n a l s a f t		
	Vol. in ml	HCl-Konz. in mval/l	HCl-Prod.in mval/15 min	Vol. in ml	HCO ₃ -Konz. in mval/l	HCO ₃ -Prod.in mval/15 min
Anlage der Pentagastrin Infusion						
nach 15 min	53,8	62,3	3,31	8,6	16,9	0,18
nach 30 min	64,8	78,8	5,06	13,8	22,1	0,38
SEKRETIN- INJEKTION						
nach 45 min	65,6	79,9	5,14	28,7	43,4	1,57
nach 60 min	64,7	79,9	5,24	40,2	59,3	2,57
nach 75 min	55,2	79,3	4,27	46,4	62,1	3,37
nach 90 min	53,7	75,6	3,77	48,5	67,7	3,46
nach 105 min	44,5	77,6	3,24	54,6	78,7	4,55
nach 120 min	46,9	75,9	3,38	51,3	79,7	4,07
nach 135 min	41,3	71,5	2,98	49,8	74,5	3,73
nach 150 min	45,8	79,2	3,52	37,2	60,6	2,30
nach 165 min	53,2	81,3	4,35	27,8	45,9	1,36
nach 180 min	65,6	76,8	5,16	16,4	37,7	0,65
nach 195 min	68,5	78,0	5,48	17,6	30,4	0,53
nach 210 min	65,4	83,4	5,57	17,0	28,5	0,50
I ⁺)	239,2		18,42	163,8		10,97
II ⁺)	178,5		13,12	192,9		14,65
I+II ⁺)	417,7		31,54	356,7		25,62
III ⁺)	252,7		20,56	78,8		3,04
gesamt ⁺)	670,4		52,10	435,5		28,66

- ⁺) I=Gesamtergebnis der ersten Stunde nach Sekretingabe
 II=Gesamtergebnis der zweiten Stunde nach Sekretingabe
 I+II=Gesamtergebnis der ersten und zweiten Stunde nach Sekretingabe
 III=Gesamtergebnis der dritten Stunde nach Sekretingabe
 gesamt=Summe aus I+II+III

DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, daß Sekretin sowohl auf die Magensäureproduktion als auch auf die Bikarbonatproduktion des Pankreas mit gleicher Stärke bei beiden der angewandten Applikationsformen einwirkt. Intravenös injiziertes Sekretin hatte sein Wirkungsmaximum in der 1. Stunde nach Applikation, subkutan injiziertes dagegen erreichte seinen Wirkungsgipfel erst in der zweiten Stunde. Durch die subkutane Gabe ließ sich keine Verlängerung der gesamten Wirkungsdauer des Präparates erzielen. Erstmalig konnte nachgewiesen werden, daß bei subkutaner Applikation von hochgereinigtem Sekretin die menschliche Magensekretion im gleichen Zeitraum und in gleichem Ausmaß wie bei intravenöser Verabfolgung gehemmt wird.

Magensekretion: Das Maß der Hemmung der Magensekretion (auf 54 % bei intravenöser Gabe, auf 59 % bei subkutaner Gabe) bestätigt die Beobachtungen von Chey et al. (1), der mit 1 E desselben Sekretinpräparates bei intravenöser Applikation die Pentapeptid-stimulierte Magensäureproduktion auf 54,3 % verminderte. Diese Übereinstimmung der Wirkungsstärke bei verschiedener Dosis läßt auch daran denken, daß die von Konturek (13) und Petersen (19) veröffentlichten Dosiswirkungskurven der Pankreasstimulation durch intravenös appliziertes Sekretin in ähnlicher Weise für die Magensekretion gelten könnten, nämlich insofern als 1 E Sekretin (Jorpes) in den meisten Fällen als Maximaldosis wirkt.

Die mit intravenös appliziertem Sekretin erzielte "minimale Säureproduktion pro Stunde" (Min AO) von 11,18 mval deckt sich in etwa mit dem von Konturek (14) mit einer kontinuierlichen Sekretin-Infusion (2 E/kg-h, Jorpes) gewonnenen Wert am Penta-gastrin-stimulierten Magen. Für den Min AO bei subkutan injiziertem Sekretin liegen keine unter ähnlichen Bedingungen gewonnenen und daher für den Vergleich geeignete Zahlen vor.

Der Rückgang der Magensäureproduktion beruhte bei beiden Applikationsformen hauptsächlich auf einer Volumenabnahme (bei subkutaner Gabe sogar ausschließlich). Auch Petersen (18) machte diese Beobachtung bei seiner Beschreibung der Sekretinwirkung auf die Basalsekretion des Magens. Er fand im Gegensatz zu den vorliegenden Versuchen und zu Veröffentlichungen von Wormsley (24) und Kamionkowski et al. (12) keinerlei Beeinflussung der HCl-Konzentration durch intravenös appliziertes Sekretin. Konturek (14) wiederum erzielte mit einer kontinuierlichen Sekretin-Infusion (Jorpes) am Penta-gastrin-stimulierten Magen eine Säurehemmung, die hauptsächlich auf Konzentrationsabnahme des Magensaftes zurückging.

Pankreas-Sekretion: 1968 zeigten Vagne und Grossman (23) am Hund, daß die Pankreassekretion auch durch subkutan appliziertes Sekretin stark stimuliert wird und daß die Wirkung länger anhält als bei intravenöser Gabe. Letzteres konnten Isenberg und Grossman (10) am Menschen nicht bestätigen. Auch unsere Versuche zeigen keine Verlängerung der Sekretinwirkung bei subkutaner Applikation, lediglich ein um 30 min verzögertes Auftreten des Wirkungsgipfels. Diese Verzögerung hatten Isenberg

und Grossman nicht beobachtet, im Gegenteil - das subkutan gegebene Sekretin erreichte sein Wirkungsmaximum sogar etwas früher. Isenberg und Grossman zeigten, daß die Gipfelwerte von HCO_3 -Produktion, -Konzentration und Duodenalsaftvolumen bei subkutan und intravenös injiziertem Sekretin dieselben Beträge erreichen, und unsere Versuche bestätigen das. Beim Hund sind jedoch bei subkutaner Gabe des Sekretins sehr viel höhere Dosierungen notwendig, um dieselben Werte zu erreichen wie bei intravenöser Gabe (23).

Die mit intravenös appliziertem Sekretin erzielte maximale HCO_3 -Produktion pro Stunde (PBO) von 17,84 mval deckt sich in etwa mit dem von Konturek (14) mit einer kontinuierlichen Sekretin-Infusion (2 E/kg-h, Jorpes) gewonnenen Wert am Pentagastrin-stimulierten Magen, nicht jedoch mit einigen Zahlen, die beim nicht-stimulierten Magen gewonnen wurden (2,10,13) und durchweg höher liegen.

Bei intravenöser Applikation betrug die gesamte Dauer der Sekretinwirkung auf die Pankreassekretion in Übereinstimmung mit Konturek (13), Petersen (19), Isenberg und Grossman (10) rund 2 h. Bei subkutaner Gabe fand sich eine identische Gesamtwirkungsdauer und bestätigt hiermit die Beobachtungen von Isenberg und Grossman.

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Diskussion über die Rolle von Sekretin als Therapeutikum für das peptische Ulcus duodeni sollte festgelegt werden, ob die subkutane Applikation eine Verlängerung der Sekretinwirkung gegenüber der herkömmlichen intravenösen Gabe bewirkt und ob quantitative Wirkungsunterschiede zwischen beiden Applikationsformen bestehen. Eine über längere Zeit andauernde Hemmung der Magensäureproduktion bei gleichzeitiger Stimulation der Bikarbonatsekretion des Pankreas wäre nämlich von besonderer Bedeutung bei der Behandlung des peptischen Ulcus duodeni. Erstmals sollte dabei nicht nur die exokrine Pankreasfunktion untersucht werden, sondern gleichzeitig auch das Verhalten der Magensekretion. Zu diesem Zweck wurden Magen- und Duodenalsekrete in 15-min-Intervallen mit zwei getrennten Sonden abgesaugt, nachdem die Magensekretion mittels einer kontinuierlichen Pentagastrin-Infusion ($1 \mu\text{g/kg}$ Körpergewicht-h) stimuliert worden war. Diese Infusion lief über die gesamte Versuchsdauer von $3 \frac{1}{2}$ h. 30 min nach Beginn der Pentagastrin-Infusion erfolgte die Injektion von 3 E/kg Körpergewicht hochgereinigtem GIH Sekretin (Jorpes, Karolinska Institut, Stockholm, Schweden).

Bei jeder der 16 Versuchspersonen wurden zwei Untersuchungen vorgenommen, wobei das Sekretin einmal subkutan und einmal intravenös verabreicht wurde. Für die nachfolgenden 3 h wurden Magen- und Duodenalsaft abgesaugt.

Die Versuche haben gezeigt, daß hochgereinigtes Sekretin sowohl bei subkutaner als auch bei intravenöser

Gabe mit einer identischen Intensität auf Magen- und Pankreassekretion wirkt. Die subkutane Applikation erzielte keine Verlängerung der Gesamtwirkungsdauer des Präparates gegenüber intravenös verabreichtem Sekretin, jedoch ein deutlich verzögertes Auftreten des Wirkungsmaximums. So erscheint die Entwicklung eines Sekretin-Depotpräparates weiterhin wünschenswert.

Erstmalig konnte gezeigt werden, daß bei subkutaner Applikation von hochgereinigtem Sekretin die menschliche Magensekretion im gleichen Zeitraum (von 2 h) und im gleichen Ausmaß wie bei intravenöser Verabfolgung gehemmt wird.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Chey, W.Y., Hitanant, S., Hendrick, J., Lorber, S.H.
Effect of intestinal hormones on human gastric function.
Gastroenterology 54, 1225, 1968.
- 2) Banks, P.A., Dyck, W.P., Dreiling, D.A., Janowitz, H.D.
Secretory capacity of stomach and pancreas in man.
Gastroenterology 53, 575-578, 1967.
- 3) Bayliss, W.M., Starling, E.H.
The mechanism of pancreatic secretion.
J. Physiol. (Lond.), 28, 325-353, 1902.
- 4) Demling, L.
Diskussionsbemerkung in Heinkel, K. und Schön, H.
Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der
Erkrankungen des exokrinen Pankreas.
Europäisches Pankreassympodium 1963.
Schattauer, Stuttgart, 1964.
- 5) Demling, L., Ottenjann, R., Gebhardt, H.
Pankreas und peptisches Geschwür.
Gastroenterologia 102, 129-134, 1964.
- 6) Demling, L., Classen, M.
Neutralizing capacity of the pancreas.
pp 200-209 in Non-Insulin Producing Tumors of
the Pancreas.
- 7) Grossman, M.I.
Gastrin, cholecystokinin, and secretin act on
one receptor.
Lancet 1970, 1088-1089

- 8) Grossman, M.I.
Treatment of duodenal ulcer with secretin.
A speculative proposal.
Gastroenterology 50, 912-913, 1966.
- 9) Gryboski, W.A., Menguy, R.
Effects of secretin on gastric secretion.
Amer. J. dig. Dis. 9, 87-91, 1964.
- 10) Isenberg, J.I., Grossman, M.I.
Comparison of subcutaneous and intravenous secretin
in man.
Gastroenterology 56, 88-91, 1969.
- 11) Jorpes, J.E.
The isolation and chemistry of secretin and
cholecystokinin.
Gastroenterology 55, 157-164, 1968.
- 12) Kamionkowski, M., Grossman, S., Fleshler, B.
The inhibitory effect of secretin on broth-
stimulated gastric secretion in human subjects.
Gut 5, 237-240, 1964.
- 13) Konturek, S.J.
Pancreatic dose-response-curves to intravenous
secretin in man.
Gastroenterology 58, 828-832, 1970.
- 14) Konturek, S.J.
Effect of secretin and jejunal acidification on
gastric and pancreatic secretion in man.
Gut 11, 158-162, 1970.

- 15) Lagerlöf, H.
The secretin test of pancreatic function.
Quart. J. Med. 32, 115-126, 1939.
- 16) Lagerlöf, H.
Pancreatic function and pancreatic disease studied
by means of secretin.
Acta med. scand. Suppl. 128, 1942.
- 17) Petersen, H.
The relationship between the gastric and
pancreatic secretion in man.
Scand. J. Gastroent. 4, 345-351, 1969.
- 18) Petersen, H.
The effect of secretin on the basal gastric acid
secretion in man.
Scand. J. Gastroent. 4, 609-616, 1969.
- 19) Petersen, H.
The effect of pure natural secretin on the
bicarbonate secretion into the duodenum in man.
Scand. J. Gastroent. 5, 105-111, 1970.
- 20) Petersen, H.
Clinical evaluation of the bicarbonate response
to an intravenous injection of pure natural se-
cretin and the relationship to the gastric acid
secretion. Universitetsforlagets Tryknissentral,
Oslo, Norway, 1970.
- 21) Rhodes, J., Prestwich, C.J.
Acidity at different sites in the proximal duo-
denum of normal subjects and patients with duo-
denal ulcer.
Gut 7, 509-514, 1966.

- 22) Stening, G.F., Johnson, L.R., Grossman, M.I.
Effect of secretin on acid and pepsin secretion in cat and dog.
Gastroenterology 56, 468-475, 1969.
- 23) Vagne, M., Grossman, M.I.
Comparison of intravenous and subcutaneous secretin in dogs.
Gastroenterology 54, 907-912, 1968
- 24) Wormsley, K.G.
Gastric response to secretin and pancreozymin in man.
Scand. J. Gastroent. 3, 632-636, 1968.
- 25) Wormsley, K.G., Mahoney, M.P., Ng, M.
Effects of a gastrin-like pentapeptide (ICI 50, 123) on stomach and pancreas.
Lancet 1, 993-996, 1966.

Ich erlaube mir, Herrn Professor Dr. med. Ludwig Demling für die Überlassung des Arbeitsplatzes zu danken.

Meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. Meinhard Classen, danke ich für die Anregung zu meiner Dissertation und für seine Hilfe bei deren Fertigstellung. Für seine Beratung und tatkräftige Unterstützung in statistischen Fragen bedanke ich mich bei Herrn Diplom-Physiker R. Neuwirth.

LEBENSIAUF

Am 9. Mai 1948 wurde ich, Friedrich Hagenmüller, in Frankfurt am Main geboren als Sohn des Facharztes für Urologie Dr. med. Albrecht Hagenmüller und seiner Frau, der praktischen Ärztin Dr. med. Elisabeth Hagenmüller, geb. Langenhan.

Ab 1954 besuchte ich die Volksschule in Kelkheim im Taunus. In Frankfurt wurde ich 1958 in das liebzig-Gymnasium eingeschult, das ich 1966 mit dem Reifezeugnis verließ.

Mein Medizinstudium absolvierte ich in elf Semestern an den Universitäten Frankfurt und Erlangen-Nürnberg. Am 28. Juni 1972 bestand ich in Erlangen das Staatsexamen.

